Aus der Universitätskinderklinik A und C Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. E. Schmidt

Hyperammonämie bei Valproinattherapie im Kindesalter Klinisch-neurologische Bedeutung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Inge Hübeler-Knoche

Düsseldorf 1985

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0112

Aus der Universitätskinderklinik A und C Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. E. Schmidt

Hyperammonämie bei Valproinattherapie im Kindesalter Klinisch-neurologische Bedeutung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Inge Hübeler-Knoche

Düsseldorf 1985

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez. Prof. Dr. A. Hopf

Referent: Prof. Dr. D. Karch
Korreferent: Prof. Dr. K.V. Toyka

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	S. 2-4
II	Patienten und Methode	S. 5-10
III	Ergebnisse	S. 11-47
	- Ammoniakspiegel	S. 11-17
	- Medikamentenspiegel	S. 18-22
	- Beziehung von Ammoniak- zu Valproinatspiegeln	S. 23-26
	- Laborwerte	S. 27
	- Neurologische Untersuchung	S. 28-37
	- Konzentrationstest	S. 38-46
	- EEG	S. 47
IV	Diskussion	S. 48-56
V	Zusammenfassung	S. 57
VI	Anhang	S. 58-84
VII	Literatur	S. 85-90

Einleitung

Valproinsäure (VPA) ist ein weitverbreitetes Antikonvulsivum, das sich besonders bei der Therapie der kindlichen Epilepsie bewährt hat; es wird zur Behandlung von Absencen und Myoklonien empfohlen und gilt als Mittel erster Wahl bei Patienten mit Absencen in Kombination mit tonisch-klonischen Anfällen.

VPA ist ein Derivat der Acetessigsäure, das im Gegensatz zu den anderen bekannten Antiepileptika, die durch fünf- bis sechsgliedrige Nitroringe mit Kohlenstoffatomen charakterisiert sind, kein Stickstoffatom enthält. Die Wirkungsweise des VPA ist noch nicht genau bekannt; wahrscheinlich entfaltet es seine antikonvulsiven Eigenschaften über eine Erhöhung des cerebralen GABA-Spiegels (eines hemmenden Neurotransmitters). Eine Interaktion mit weiteren Neurotransmittern (Serotonin, Dopamin) wird diskutiert.

Die antikonvulsive Wirkung des VPA wurde zuerst 1963 von Meunier et al. beschrieben; während VPA zunächst als frei von ernsthaften Nebenwirkungen und sogar leberschützend galt, wurden in den letzten Jahren zunehmend Nebenwirkungen bekannt, vornehmlich hämato- und hepatotoxische Effekte, neurologische Veränderungen sowie Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt.

In einer Studie von Herranz et al. 1982 fanden sich bei 40% der Patienten unter VPA-Therapie klinische Nebenwirkungen; nach Coulter und Allen 1980 ist bei 3-5% aller Kinder unter VPA mit ernsthaften Erkrankungen, incl. Hepatitis, Pancreatitis, Koma oder Tod zu rechnen. Seit 1980 wurden unter VPA-Therapie Hyperammonämien beschrieben, die teils klinisch symptomatisch, einhergehend mit Erbrechen, Bewußtseinstrübung, Lethargie bis zum Koma (Coulter und Allen 1980), teils klinisch asymptomatisch (Batshaw und Brusilow 1981, Murphy et al. 1981, Sugimoto et al. 1982) verliefen. In diesen Fällen war die Hyperammonämie nicht auf eine Leberschädigung zurückzuführen.

Als Ursache der NH_3-Erhöhung wird eine direkte oder indirekte Hemmung der Carbamylphosphatsynthetase bzw. der N-Acetylglutamatsynthetase durch Valproinsäure angenommen; diese beiden Enzyme beeinflussen die Einschleusung von Ammoniak in den Harnstoffzyklus.

Patienten mit angeborenen Defekten der Harnstoffzyklusenzyme erreichen unter Streß, Infektionen und Eiweißbelastung schnell höhere Ammoniakwerte; ob dieser Effekt auch bei Kindern unter Valproinattherapie durch eine Eiweißbelastung ausgelöst werden kann und welche klinisch-neurologische Bedeutung er

hat , soll in dieser Studie geprüft werden.

Patienten und Methode

Untersucht wurden 28 Kinder, Patienten der Neuropädiatrischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Düsseldorf, bei denen eine Epilepsie (Absencen u./o. Grand Mal) verschiedener Genese (perinatale Asphyxie n = 2, posttraumatisch n = 3, familiär n = 4, idiopathisch n = 19) bestand.

Die Patienten wurden zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet: Versuchs- und Kontrollgruppe.

Die 17 Kinder der Versuchsgruppe (Alter 6;2 - 17;1 Jahre, Mittel: 10;10 J.) erhielten seit mindestens zwei Monaten Valproinat in einer Dosierung von 15 - 50 mg/kg Körpergewicht entweder als Monotherapie (n = 13), in Kombination mit einem weiteren Antiepileptikum (Clonazepam, Ethosuximid oder Phenobarbital) (n = 3), oder in Kombination mit drei anderen Antikonvulsiva (Ethosuximid, Phenobarbital und Phenytoin) (n = 1).

Die 11 Kinder der Kontrollgruppe (Alter 6;1 - 14;4 Jahre, Mittel: 11;1 J.) hatten nie Valproinat erhalten. Sie wurden seit mindestens fünf Monaten mit Carbamazepin (n = 8), Primidon (n = 2), bzw. mit einer Kombination von Carbama-

zepin, Primidon und Phenytoin (n = 1) behandelt.

Von den nicht schulpflichtigen Kindern (Versuchsgruppe n = 4, Kontrollgruppe n = 1) besuchten drei Kinder aus der Versuchsgruppe den Kindergarten, die beiden anderen Kinder wurden von der Mutter zu Hause betreut.
8 Kinder besuchten die Grundschule (Versuchsgruppe n = 5, Kontrollgruppe n = 3); 5 die Hauptschule (Versuchsgruppe n = 3, Kontrollgruppe n = 2); 5 die Realschule (Versuchsgruppe n = 1, Kontrollgruppe n = 4); vier Kinder aus der Versuchsgruppe waren Sonderschüler, ein Kind der Kontrollgruppe war Schüler eines Gymnasiums.

Ein Kind aus der Versuchsgruppe wies ein Noonan-Syndrom auf, zeigte jedoch annähernd normale, altersentsprechende Schulleistungen.
5 Kinder waren psychomotorisch retardiert (Versuchsgruppe n = 2, Kontrollgruppe n = 3).

VERSUCHSABLAUF

7.00 Uhr: Einnahme des Antikonvulsivums

8.30 Uhr: Erste Blutentnahme (Nüchternwerte) zur Bestimmung von:
- Ammoniakspiegel
- Medikamentenspiegel
- Laborwerte (GOT, GPT, GGT, AP, TEG, Fibrinogen, Quickwert, Elektrolyte, Blutbild)

Anschließend:
- Neurologische Untersuchung
- Konzentrationstest

9.30 Uhr: Eiweißbelastung mit 1g / kg KG Protein 88^{R} p.o.

11.30 Uhr: Zweite Blutentnahme (Belastungswerte) zur Bestimmung von:
- Ammoniakspiegel
- Medikamentenspiegel

Anschließend:
- Neurologische Untersuchung
- Konzentrationstest

12.30 Uhr: Ableitung eines EEG

Ammoniakspiegel

Der Ammoniakgehalt im Plasma wurde nach der Glutamatdehydrogenasemethode (Böhringer Mannheim) bestimmt.

Normwerte: 10 - 50 µmol/l.

Medikamentenspiegel

Alle Medikamente wurden mittels Enzymimmunoassay bestimmt. Die Valproinatspiegel wurden in der Biochemischen Abtl. des Diabetesforschungsinstitutes der Universität Düsseldorf, Dir. Prof. Reinauer, ermittelt; die Spiegel der anderen verwandten Medikamente im Labor der Universitätskinderklinik Düsseldorf. Die Werte für Clonazepam (1 Kind aus der Versuchsgruppe unter Polytherapie) konnten durch einen technischen Fehler nicht erhoben werden.

Die optimalen therapeutischen Bereiche betragen:

Carbamazepin : 4 - 10 µg/ml

Ethosuximid : 40 - 130 µg/ml

Phenobarbital : 25 - 40 µg/ml

Phenytoin : 10 - 25 µg/ml

Primidon : 5 - 15 µg/ml

Valproinat : 60 - 130 µg/ml

Laborwerte

Die Laborwerte (GOT, GPT, GGT, AP, TEG, Fibrinogen, Quick-

wert, Elektrolyte, Blutbild) wurden im Labor der Universitätskinderklinik Düsseldorf bestimmt.

Neurologische Untersuchung

Bei der neurologischen Untersuchung wurden die unwillkürlichen Bewegungen (choreatiforme, athetotiforme Bewegungen und Tremor), die koordinierten und assoziierten Bewegungen sowie zerebelläre Ataxiezeichen semiquantitativ erfaßt (Touwen und Prechtl 1979).

Unwillkürliche Bewegungen : 0 - 3,0

Assoziierte Bewegungen : 0 - 2,6

Koordinierte Bewegungen : 0 - 2,9

Zerebelläre Ataxiezeichen : 0 - 2,8

Konzentrationstest

Verwandt wurde der differentielle Leistungstest KG (Kleber et al. 1975), bei dem auf Vorlagen mit 20 Reihen beliebiger Kombinationen von 20 verschiedenen Zeichen (Abbildungen konkreter Gegenstände) je nach Altersgruppe 3 bzw. 4 relevante Zeichen herausgesucht und anders als die übrigen markiert werden müssen.

Zur Auswertung des Tests wurden die Zahl der während der 21-minütigen Versuchsdauer insgesamt bearbeiteten Zeichen (Σ GZI), sowie die der falsch positiv und falsch negativ markierten Zeichen (F %) herangezogen.

Statistik

Wegen der Altersabhängigkeit der neurologischen und psychologischen Befunde wurden 10 einander in Alter und Schulleistungen entsprechende Paare aus Versuchs- und Kontrollgruppe gebildet und die Differenzen der Werte vor und nach Eiweißbelastung nach dem Wilcoxon-Paardifferenztest miteinander verglichen.

Alle Angaben über statistisch signifikante Beziehungen gelten nur für dieses Teilkollektiv.

Ergebnisse

Ammoniakspiegel

Der mittlere Ammoniakspiegel im Plasma war bei der Probandengruppe vor Eiweißbelastung bereits gering, nach Eiweißbelastung deutlich höher als bei der Kontrollgruppe (Tab. 1). Der mittlere Ammoniakanstieg betrug mit 30,2 µmol/l fast das Dreifache des Wertes der Kontrollgruppe (11,4 µmol/l); er erwies sich im Wilcoxon - Paarvergleichstest mit 35,4 µmol/l bei der Versuchsgruppe gegenüber 9,7 µmol/l bei der Kontrollgruppe als hoch signifikant ($p = 0{,}005$) (Tab. 2).

Während die Ausgangswerte (Mittelwerte, nüchtern) beider Gruppen sich im Normbereich bewegten und auch der Belastungswert der Kontrollgruppe unterhalb der oberen Normgrenze lag, überstieg der Belastungswert der Probandengruppe diese um 17 µmol/l und lag mit 67 µmol/l höher als der höchste Einzelwert der Kontrollgruppe (64 µmol/l), (Abb. 1).

Die Einzelwerte der Probandengruppe waren nüchtern und besonders deutlich nach Eiweißbelastung sehr viel weiter gestreut als die der Kontrollgruppe; nüchtern zeigten 4 Probanden niedrigere, 3 Probanden höhere Werte als die Kontrollkinder (Abb. 1).

Während nach Eiweißbelastung der höchste Einzelwert der Kontrollgruppe bei 64 µmol/l lag (ein Wert, der von 9 Probanden erreicht bzw. übertroffen wurde), wurden in der Probandengruppe mit 98 µmol/l, 105 µmol/l und 158 µmol/l das Doppelt- und Dreifache der oberen Norm erreicht; bei diesen drei Probanden wurden die Untersuchungen zur Überprüfung der Ergebnisse mit gleichem Resultat wiederholt.

Bei Darstellung der Einzelwerte zeigt sich, daß sich Ausgangswerte und Reaktion auf die Eiweißbelastung bei den einzelnen Kindern uneinheitlich verhielten, so daß man bei der Probandengruppe drei verschiedene Reaktionsweisen unterscheiden kann (Abb. 2).

Bei allen Kindern stieg der Ammoniakspiegel nach Eiweißbelastung an; (I) 8 Kinder der Probandengruppe hatten konstant niedrige Spiegel (nüchtern $\leq$ 38 µmol/l, nach Belastung $\leq$ 45 µmol/l); (II) 5 Kinder zeigten zwar anfangs niedrige Spiegel unterhalb der oberen Normgrenze, stiegen aber nach Eiweißbelastung stark an auf Werte zwischen 64 und 87 µmol/l; (III) 4 Kinder hatten bereits hohe Nüchternwerte (63 bis 67 µmol/l) und erreichten nach einemn mittleren Anstieg von 46 µmol/l die höchsten Werte überhaupt (bis zu 158 µmol/l) und zeigten somit konstant hohe Spiegel.

Demgegenüber zeigte die Kontrollgruppe ein relativ einheitliches Verhalten (Abb. 2). Bei allen Kindern stieg der Ammoniak-

spiegel an; nur ein Kind hatte bereits nüchtern einen Wert oberhalb von 50 µmol/l (55 µmol/l), nach Eiweißbelastung überschritten 4 Kinder -zum Teil jedoch nur geringfügig- diesen Wert (52 bis 64 µmol/l).

Kein Kind zeigte also einen so deutlichen Eiweißanstieg wie einige Probanden; auch fehlten so stark pathologische Ausgangs- und Belastungswerte wie bei der Probandengruppe.

Tab. 1 Ammoniakspiegel (µmol/l)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten

(Versuchsgruppe n=17 / Kontrollgruppe n=11)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	37,5	67,7	30,2
n=17	s	17,9	33,1	22,5
	range	(17,6 - 66,9)	(34,8 - 158,6)	(3,6 - 91,7)
Kontrollgruppe	x	33,1	44,5	11,4
n=11	s	11,1	12,6	8,5
	range	(20,2 - 55,1)	(28,2 - 64,2)	(1,3 - 27,6)

Tab. 2 Ammoniakspiegel (µmol/l)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon - Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=10 , Kontrollgruppe n=10)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	40,3	75,7	35,4
n=10	s	19,8	38,7	23,6
	range	(17,6 - 66,9)	(35,8 - 158,6)	(3,6 - 91,7)
Kontrollgruppe	x	34,3	44,0	9,7
n=10	s	10,9	13,2	6,9
	range	(20,2 - 55,1)	(28,2 - 64,2)	(1,3 - 25,8)

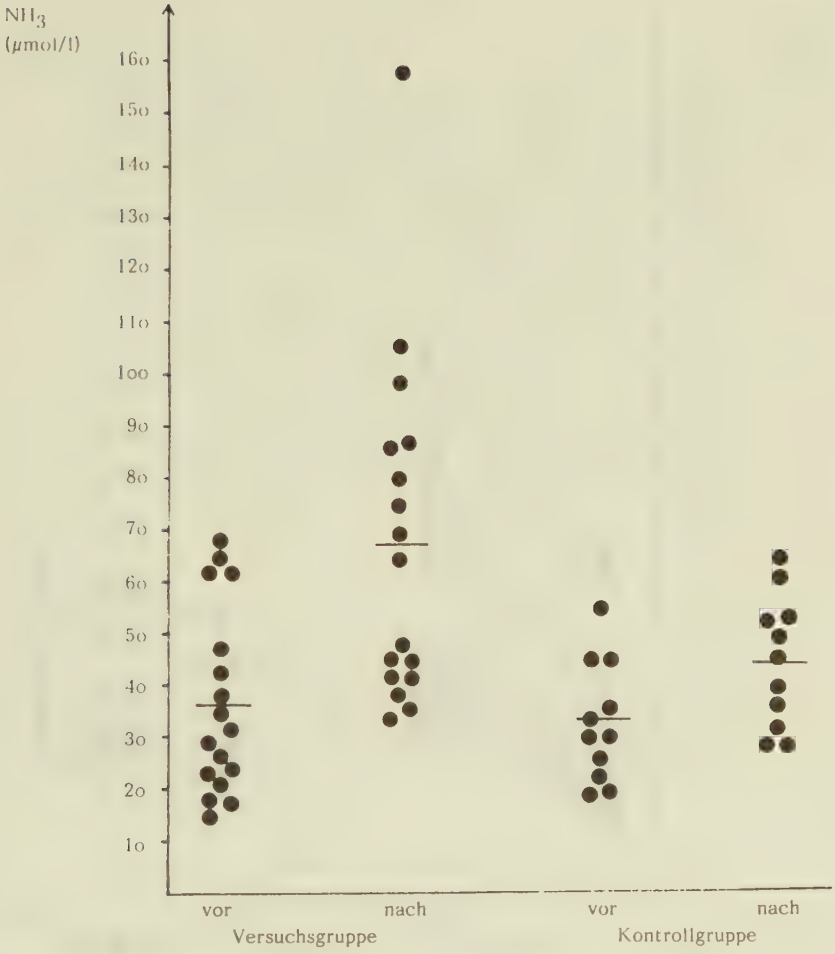

Abb. 1 Ammoniakspiegel (NH_3)

Einzelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei Versuchs - (n = 17) und Kontrollgruppe (n = 11)

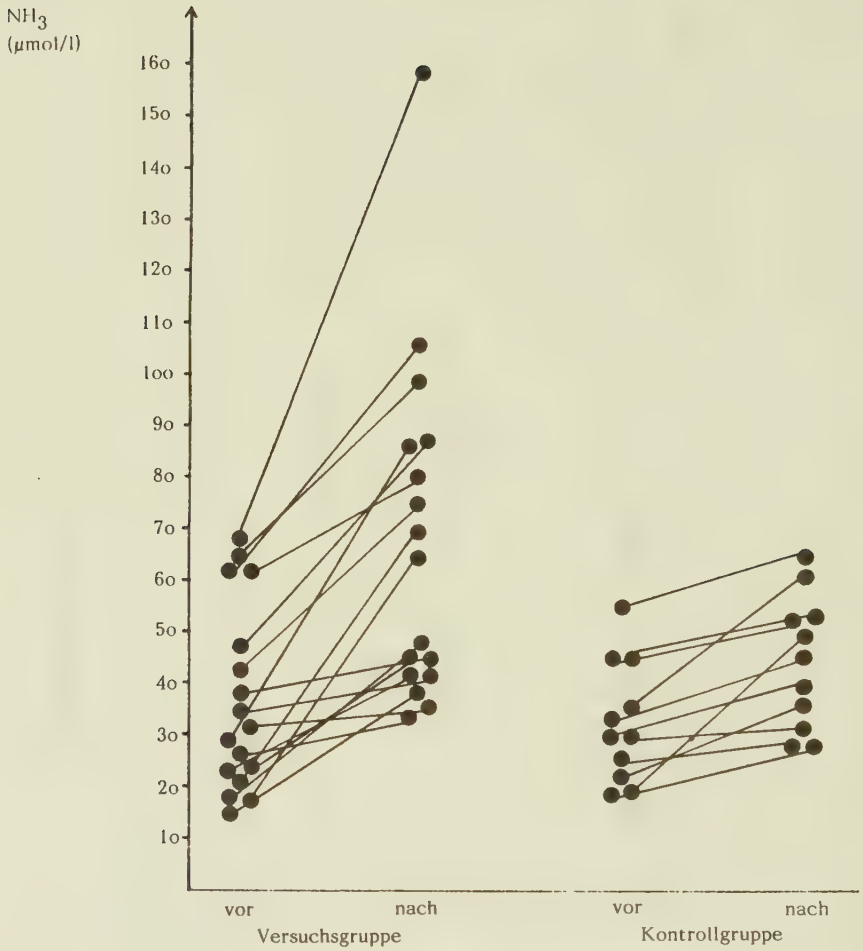

Abb. 2 Verhalten des Ammoniakspiegels (NH_3) für den einzelnen Patienten der Versuchs-(n = 17) und Kontrollgruppe (n = 11)

vor = nüchtern, 1 Stunde vor Eiweißbelastung
nach = 2 Stunden nach Eiweißbelastung

Medikamentenspiegel

Die Spiegel der außer Valproinat verwandten Medikamente lagen bei beiden Untersuchungen ($1^1/_2$ und $3^1/_2$ Stunden nach Medikation) für die Patienten der Probandengruppe mit Kombinationstherapie sowie für die Kontrollkinder sämtlich im therapeutischen Bereich, der für Carbamazepin 4 - 10 µg/ml, Ethosuximid 40 - 130 µg/ml, Phenobarbital 25 - 40 µg/ml, Phenytoin 10 - 25 µg/ml und Primidon 5 - 15 µg/ml beträgt. Bedingt durch technische Fehler konnten bei einem Probanden und zwei Kontrollkindern die Werte nicht vollständig erhoben werden.

Valproinatspiegel

Der Valproinatspiegel (Tab. 3) betrug vor Eiweißbelastung ($1^1/_2$ Std. nach Medikamentengabe) im Mittel 64,4µg/ml; 2 Stunden nach Eiweißbelastung ($3^1/_2$ Std. nach Medikamentengabe) lag er bei 94,5 µg/ml und war mit im Mittel 30,1 µg/ml deutlich angestiegen.

Interindividuell schwankten die Werte beträchtlich (Abb. 3). $1^1/_2$ Std. nach Medikation lagen 8 Werte unterhalb des optimalen therapeutischen Bereichs, $3^1/_2$ Std. nach Medikation hatten nur zwei Kinder diesen Bereich (60 - 130 µg/ml) nicht erreicht; zwei Kinder hatten ihn überschritten und zeigten Spiegel bis zu 154 µg/ml.

Bei der zweiten Untersuchung war der Valproinatspiegel bei allen Kindern angestiegen, jedoch in unterschiedlichem Maße. Während eine Gruppe von 6 Kindern mit Ausgangswerten von 50 - 85 µg/ml einen geringfügigen Anstieg (2 - 16 µg/ml, im Mittel 8,7 µg/ml) zeigte, wiesen die übrigen 11 Kinder bei Ausgangswerten von 10 - 123 µg/ml weitaus stärkere Anstiege (20 - 70 µg/ml, im Mittel 41 µg/ml) auf (Abb. 4).

Tab. 3 Valproinatspiegel (µg/ml)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten der Versuchsgruppe (n=17)

	vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
x	64,4	94,5	30,1
s	26,6	29,4	20,5
range	(33 - 123)	(52 - 154)	(2 - 70)

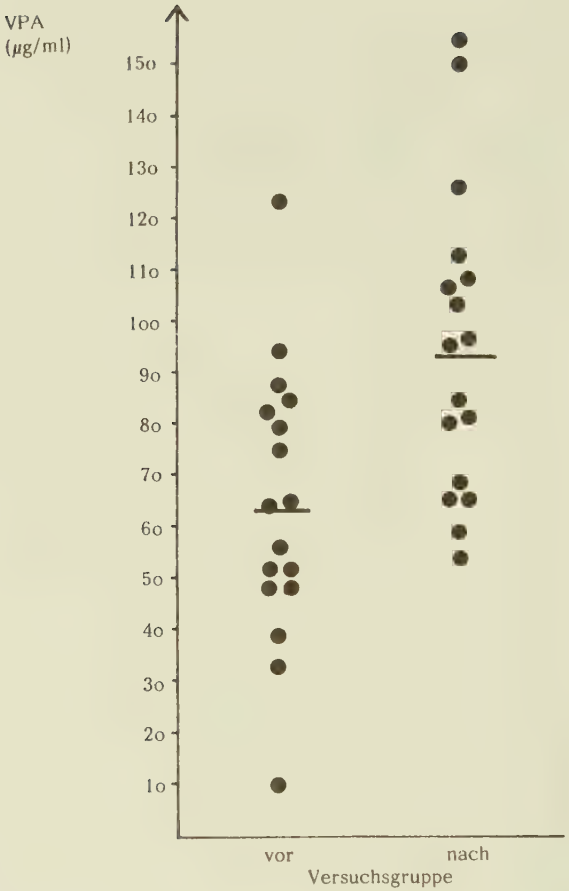

Abb. 3 Valproinatspiegel (VPA)

Einzelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten der Versuchsgruppe (n = 17)

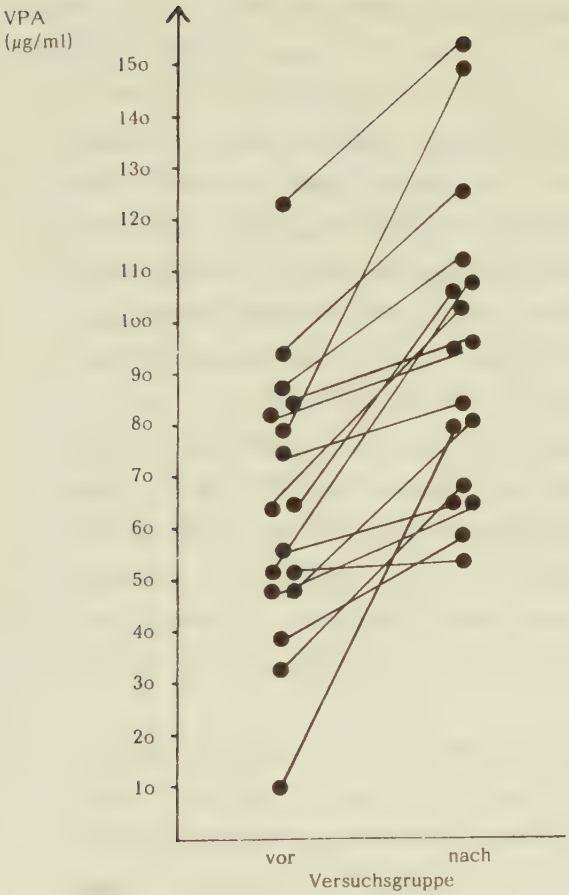

Abb. 4 Verhalten des Valproinatspiegels (VPA) für den einzelnen Patienten der Versuchsgruppe (n = 17)

vor = nüchtern, 1 Stunde vor Eiweißbelastung
≙ 1 1/2 Std. nach Medikamentengabe

nach = 2 Stunden nach Eiweißbelastung
≙ 4 1/2 Std. nach Medikamentengabe

Beziehung von Ammoniak- zu Valproinatspiegeln

(Abb. 5, Abb. 6)

Von den 8 Kindern (I), deren Ammoniakspiegel vor und nach Eiweißbelastung im Normbereich lagen, hatten 4 Kinder nüchtern ($\bar{x}$ = 51 µg/ml) und nach Belastung ($\bar{x}$ = 61 µg/ml) sehr niedrige Valproinatspiegel, die anderen 4 Kinder zeigten höhere Valproinatwerte (nüchtern $\bar{x}$ = 71 µg/ml, nach Belastung $\bar{x}$ = 105 µg/ml), die jedoch alle noch im optimalen therapeutischen Bereich lagen.

Von den 5 Kindern (II) mit anfangs normalen, nach Eiweißbelastung erhöhten Ammoniakwerten zeigten 3 Kinder nüchtern äußerst niedrige Valproinatspiegel (10 - 49 µg/ml), die mit im Mittel 46 µg/ml relativ stark auf Werte von 68 - 81 µg/ml anstiegen. Die beiden anderen Kinder wiesen weit höhere Werte auf; nüchtern 79 bzw. 82 µg/ml, nach Belastung 95 bzw. 149 µg/ml.

Die 4 Kinder mit konstant erhöhten Ammoniakwerten (III) (nüchtern 63 - 67 µmol/l, $\bar{x}$ = 65 µmol/l; nach Eiweißbelastung 81 - 159 µmol/l, $\bar{x}$ = 111 µmol/l) hatten auch hohe Valproinatspiegel (nüchtern 65 - 123 µg/ml, $\bar{x}$ = 91 µg/ml; nach Eiweißbelastung 96 - 154 µg/ml, $\bar{x}$ = 118 µg/ml).

Die Korrelation des Ammoniakwertes mit der Höhe des Valproinatspiegels betrug bei Betrachtung der Gesamtgruppe nüchtern 0,66, nach Eiweißbelastung nur noch 0,30.

Betrachtet man jedoch isoliert die 8 Kinder, die $1^1/_2$ Stunden nach Medikamenteneinnahme noch nicht den optimalen therapeutischen Bereich erreicht hatten, so stellt man fest, daß diese auch alle niedrigen Ammoniakwerte (18 - 38 µmol/l, $\bar{x}$ = 25 µmol/l) aufwiesen, während eine zweite Gruppe von 3 Kindern mit hohen Valproinatspiegeln (85, 90, 123 µg/ml) gleichzeitig auch hohe Ammoniakspiegel (63 - 67 µmol/l, $\bar{x}$ = 64,6 µmol/l) zeigte.

Nur bei einem Kind wurde nüchtern bei einem niedrigen NH_3-Wert (25 µmol/l) ein hoher Valproinatspiegel (94 µg/ml) festgestellt.

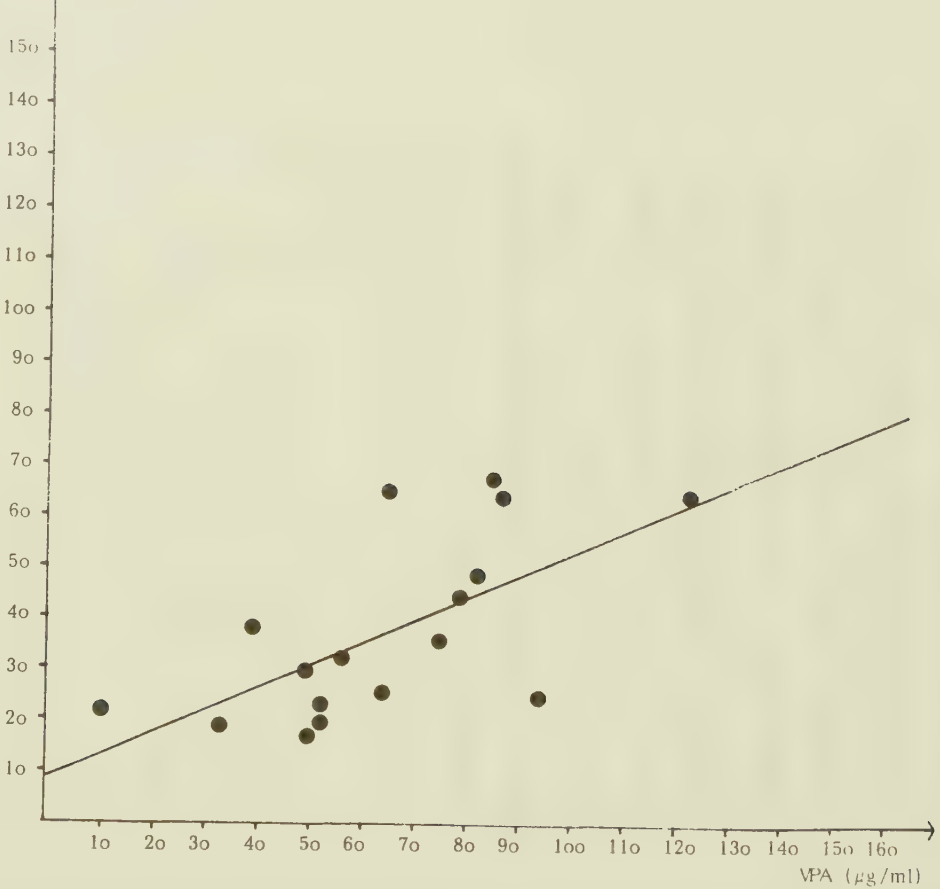

Abb. 5 Korrelation von Ammoniak - (NH_3) zu Valproinatspiegel

(nüchtern, 1 Stunde vor Eiweißbelastung)

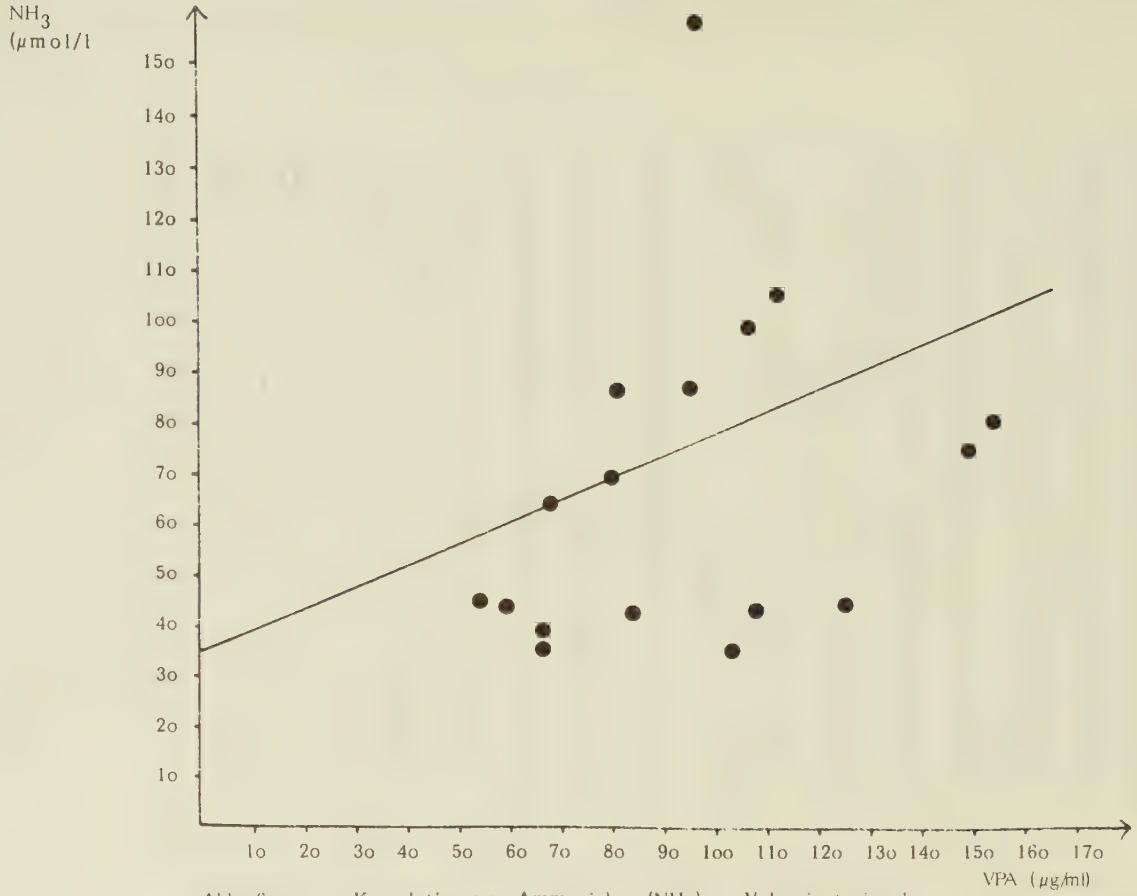

Abb. 6 Korrelation von Ammoniak - (NH_3) zu Valproinatspiegel (2 Stunden nach Eiweißbelastung)

Laborwerte

Bei 2 der 17 Patienten unter Valproinattherapie wurden geringe isolierte Erhöhungen der GOT bzw. GPT ohne sonstige Zeichen einer Leberzellschädigung nachgewiesen.

16 Probanden wiesen ein grenzwertiges bis deutlich verschmälertes TEG auf, bei 5 waren zusätzlich Quick- und/oder Fibrinogenwert geringfügig vermindert.

Die übrigen Laborwerte lagen für die Versuchsgruppe sämtlich im Normbereich.

Eines der 11 Kontrollkinder wies eine isolierte GGT-Erhöhung, ein weiteres Erhöhungen von GOT und GPT auf, die beiden Kinder zeigten aber keine weiteren Zeichen einer Leberzellschädigung.

Bei 4 Kontrollkindern war das TEG grenzwertig bis deutlich verschmälert, 2 von ihnen hatten gleichzeitig einen leicht verminderten Quick- bzw. Fibrinogenwert.

Die übrigen Laborwerte lagen für die Kontrollgruppe sämtlich im Normbereich.

Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung konnte bei je 2 Patienten der Versuchs- (somit n = 15) und der Kontrollgruppe (somit n = 9) wegen fehlender Mitarbeit nicht ausgewertet werden; 3 dieser Patienten (Versuchsgruppe n = 1, Kontrollgruppe n = 2) waren psychomotorisch retardiert. Die Zahl der für den Wilcoxon-Paardifferenzentest vorgesehenen Paare verringerte sich dadurch von 10 auf 7.

Vor und nach Eiweißbelastung wurden die gleichen Untersuchungen durchgeführt, so daß mit einer übungsbedingten Verbesserung zu rechnen war.

Probanden und Kontrollgruppe zeigten vor und nach Eiweißbelastung ein ähnliches Verhalten: beiden Gruppen war gemeinsam, daß die Leistungen bei der zweiten Untersuchung genauso gut (unwillkürliche Bewegungen) oder sogar besser (assoziierte und koordinierte Bewegungen, Ataxie) waren (Tab. 4,5,6,7).

Das Fehlerniveau, auf dem die beiden Gruppen sich bewegten, war jedoch unterschiedlich; so wurden in den Bereichen unwillkürliche und koordinierte Bewegungen und der Prüfung auf Ataxie bei der Probandengruppe doppelt so häufig Fehler festgestellt wie bei der Kontrollgruppe, auch die assoziierten Bewegungen waren dieser gegenüber vermehrt.

Bei alleiniger Betrachtung der für den Wilcoxon-Paardifferenzentest vorgesehenen Patienten bestätigten sich diese Ergebnisse weitgehend (Tab 8,9,10,11). Die 7 Kinder der Versuchsgruppe zeigten schlechtere Werte als die 7 Kinder der Kontrollgruppe in den Bereichen unwillkürliche und koordinierte Bewegungen und der Prüfung auf Ataxie. Die assoziierten Bewegungen waren im Gegensatz zum Vergleich der Gesamtgruppen bei den 7 Kontrollkindern gegenüber den 7 Valproinatkindern leicht vermehrt.

Entgegen den Erwartungen ergaben sich für den einzelnen Patienten (sowohl der Versuchs- als auch der Kontrollgruppe) keine oder nur geringe Unterschiede in den Resultaten der neurologischen Prüfung vor und nach Eiweißbelastung, so daß der Wilcoxon-Paarvergleichstest, der auf diesen Differenzen beruht, nicht durchführbar war.

Tab. 4 Neurologische Untersuchung : Unwillkürliche Bewegungen

(Wertebereich: 0 - 3,0)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten (Versuchsgruppe n=15 , Kontrollgruppe n=9)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,41	0,41	0
n=15	s	0,36	0,36	0
	range	(0 - 1)	(0 - 1)	(0)
Kontrollgruppe	x	0,19	0,19	0
n=9	s	0,23	0,23	0
	range	(o - 0,67)	(0 - 0,67)	(0)

Tab. 5 Neurologische Untersuchung : Assoziierte Bewegungen

(Wertebereich: 0 - 2,6)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten (Versuchsgruppe n=15, Kontrollgruppe n=9)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	1,33	1,25	- 0,08
n=15	s	0,65	0,60	0,18
	range	(0,44 - 2,33)	(0,44 - 2,33)	(- 0,61 - 0)
Kontrollgruppe	x	1,13	1,07	- 0,06
n=9	s	0,73	0,67	0,23
	range	(0,33 - 1,89)	(0,44 - 1,88)	(- 0,45 - 0,22)

Tab. 6 Neurologische Untersuchung : Koordinierte Bewegungen

(Wertebereich: 0 - 2,9)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten (Versuchsgruppe n=15, Kontrollgruppe n=9)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,39	0,37	0,02
n=15	s	0,44	0,37	0,12
	range	(0 - 1,68)	(0 - 1,32)	(-0,36 - 0,18)
Kontrollgruppe	x	0,16	0,15	- 0,01
n=9	s	0,16	0,13	0,07
	range	(0 - 0,36)	(0 - 0,36)	(-0,18 - 0,09)

Tab. 7 Neurologische Untersuchung : Zerebelläre Ataxiezeichen

(Wertebereich: 0 - 2,8)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten (Versuchsgruppe n=15, Kontrollgruppe n=9)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,23	0,19	- 0,04
n=15	s	0,35	0,27	0,12
	range	(0 - 0,83)	(0 - 0,67)	(-0,33 - 0)
Kontrollgruppe	x	0,08	0,05	- 0,03
n=9	s	0,14	0,11	0,11
	range	(0 - 0,33)	(0 - 0,33)	(-0,33 - 0)

Tab. 8 Neurologische Untersuchung: Unwillkürliche Bewegungen

(Wertebereich: 0 - 3,0)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon-Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=7, Kontrollgruppe n=7)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,57	0,57	0
n=7	s	0,37	0,37	0
	range	(0 - 1)	(0 - 1)	(0)
Kontrollgruppe	x	0,21	0,21	0
n=7	s	0,25	0,25	0
	range	(0 - 0,67)	(0 - 0,67)	(0)

Tab. 9 Neurologische Untersuchung: Assoziierte Bewegungen

(Wertebereich: 0 - 2,6)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon-Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=7, Kontrollgruppe n=7)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	1,17	1,17	0
n=7	s	0,66	0,67	0,06
	range	(0,44 - 2,33)	(0,44 - 2,33)	(-0,45 - 0,16)
Kontrollgruppe	x	1,32	1,2	- 0,12
n=7	s	0,7	0,7	0,22
	range	(0,55 - 2,33)	(0,44 - 2,33)	(-0,45 -Q16)

Tab. 10 Neurologische Untersuchung:Koordinierte Bewegungen

(Wertebereich: 0 - 2,9)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon-Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=7, Kontrollgruppe n=7)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,23	0,22	- 0,01
n=7	s	0,21	0,25	0,10
	range	(0 - 0,55)	(0 - 0,73)	(-0,13 - 0,18)
Kontrollgruppe	x	0,19	0,18	- 0,01
n=7	s	0,17	0,13	0,08
	range	(0 - 0,45)	(0 - 0,27)	(-0,18 - 0,09)

Tab. 11 Neurologische Untersuchung: Zerebelläre Ataxiezeichen

(Wertebereich: 0 - 2,8)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon-Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=7, Kontrollgruppe n=7)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,19	0,14	- 0,05
n=7	s	0,32	0,22	0,12
	range	(0 - 0,83)	(0 - 0,50)	(-0,33 - 0)
Kontrollgruppe	x	0,11	0,06	- 0,05
n=7	s	0,16	0,12	0,12
	range	(0 - 0,33)	(0 - 0,33)	(-0,33 - 0)

Konzentrationstest

Der Konzentrationstest wurde bei 15 Probanden und 11 Kontrollkindern durchgeführt; 2 retardierte Probanden konnten nicht an diesem Test teilnehmen, darunter das psychomotorisch retardierte Kind, bei dem auch die neurologische Untersuchung entfallen war.

Die Paarbildung für den Wilcoxon-Paardifferenzentest wurde dadurch nicht berührt, die Anzahl der Paare betrug also 10, da diese beiden Kinder für den Wilcoxon-Test ohnehin nicht vorgesehen waren.

Vor und nach Eiweißbelastung wurde der gleiche Test verwandt, so daß beim zweiten Ergebnis mit einer übungsbedingten Verbesserung zu rechnen war.

Bei beiden Gruppen nahm die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen ($\sum$ GZI) nach Eiweißbelastung zu (Tab. 12).

So steigerte sich die Probandengruppe von 1.188,7 ($\bar{x}$, nüchtern) bearbeiteten Zeichen auf 1.331,7 Zeichen ($\bar{x}$, 2 Std. nach Eiweißbelastung). Der Ausgangswert der Kontrollgruppe betrug 1.342,4 Zeichen ($\bar{x}$, nüchtern) und erhöhte sich auf 1.588,7 Zeichen ($\bar{x}$, 2 Std. nach Eiweißbelastung).

Die Probandengruppe erzielte also weit schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe und erreichte selbst beim zweiten Test noch nicht deren Ausgangsniveau; auch nahm die Zahl der

zusätzlich bearbeiteten Zeichen (147 gegenüber 216,3) in geringerem Maße zu als bei der Kontrollgruppe.

Der Durchschnittswert des Fehlerprozentsatzes (F%) verringerte sich bei beiden Gruppen, obwohl er ermüdungsbedingt bei einzelnen Mitgliedern beider Gruppen zugenommen hatte (Tab. 13). Das Ausgangsniveau der Probanden ($\bar{x}$, nüchtern: 1,46 F%) war schlechter als das der Kontrollgruppe ($\bar{x}$, nüchtern: 1,28 F%) und hatte sich beim zweiten Durchgang nur auf 1,05 F% ($\bar{x}$, 2 Std. nach Eiweißbelastung) verringert, während die Kontrollgruppe 0,79 F% erreichte.

Die Einzelwerte der Versuchsgruppe waren sowohl für Σ GZI (Abb. 7) als auch für F% (Abb. 8) breiter gestreut als die Werte der Kontrollgruppe.
Die absoluten Werte der Streubreite für Σ GZI blieben bei Versuchs- und Kontrollgruppe vor und nach Eiweißbelastung annähernd gleich; während die Streubreite des F% sich bei der Versuchsgruppe nach Eiweißbelastung erhöhte, sank sie bei der Kontrollgruppe auf weniger als $^1/_3$ des Ausgangswertes.

Die 10 Paare des Wilcoxon-Tests verhielten sich hinsichtlich Σ GZI (Tab. 14) wie das Gesamtkollektiv.
Im Unterschied zum Vergleich der Gesamtgruppen lag der

Mittelwert des Fehlerprozentsatzes (Tab. 15) vor Eiweißbelastung bei der Kontrollgruppe mit 1,39 F% höher als der Wert der Versuchsgruppe (0,98 F%), fiel aber nach Eiweißbelastung auf 0,77 F%, während die Versuchsgruppe sich auf 1,23 F% verschlechterte.

Die Differenz der Ergebnisse vor und nach Eiweißbelastung verhielt sich für die am Wilcoxon-Test teilnehmenden Patienten aus Versuchs- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Während die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen sich bei der Versuchsgruppe im Mittel um 185,3 Zeichen steigerte, lag dieser Wert bei der Kontrollgruppe mit 212,4 Zeichen höher.
Der Fehlerprozentsatz verschlechterte sich bei der Versuchsgruppe um 0,25 F%, bei der Kontrollgruppe hingegen verbesserte er sich um 0,62 F%.

Diese unterschiedlichen Differenzen erwiesen sich jedoch im Wilcoxon-Paardifferenzentest als noch nicht signifikant.

Tab. 12 Ergebnisse des Konzentrationstests: Σ GZI (Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten

(Versuchsgruppe n=15, Kontrollgruppe n=11)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	1.188,7	1.331,7	143
n=15	s	555,4	645,2	168
	range	(505 - 2.315)	(573 - 2.620)	(-146 - 451)
Kontrollgruppe	x	1.342,4	1.588,7	216,3
n=11	s	466,3	639,8	222,8
	range	(539 - 1.919)	(630 - 2.328)	(-272 - 507)

Tab. 13 Ergebnisse des Konzentrationstests: F % (Fehlerprozent)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei allen Patienten

(Versuchsgruppe n=15, Kontrollgruppe n=11)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	1,46	1,05	- 0,4
n=15	s	2,01	1,98	2,88
	range	(0,11 - 7,14)	(0 - 7,6)	(-7,14 - 7,28)
Kontrollgruppe	x	1,28	0,79	- 0,49
n=11	s	2,00	0,84	1,67
	range	(0 - 6,67)	(0 - 1,93)	(-4,77 - 1,93)

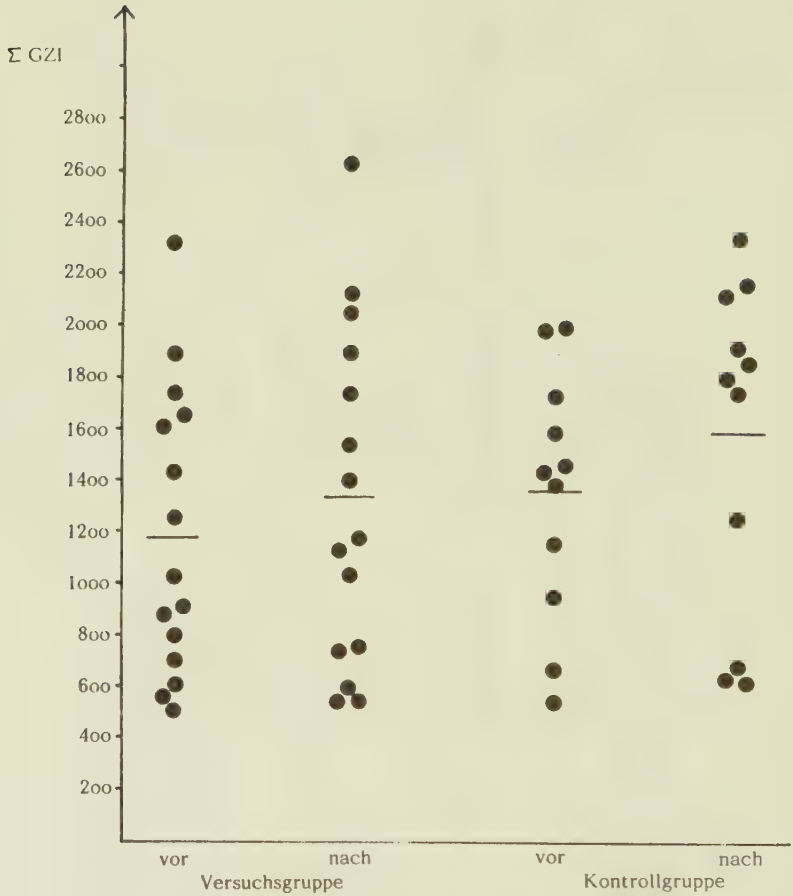

Abb. 7 Ergebnisse des Konzentrationstests: Σ GZI

(Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen)

Einzelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei Versuchs - (n = 15) und Kontrollgruppe (n = 11)

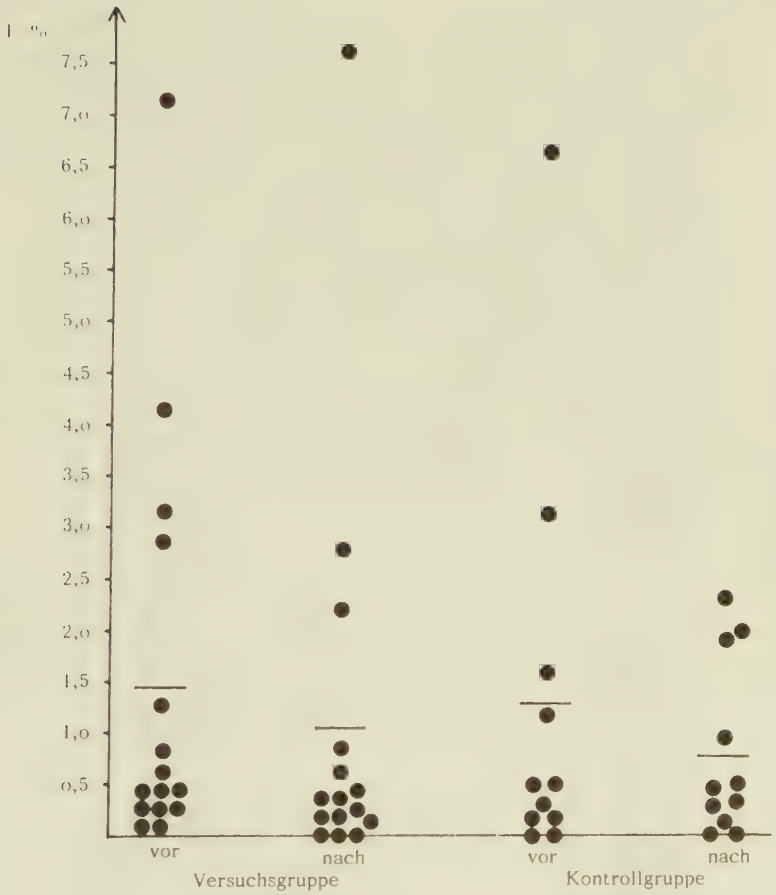

Abb. 8 Ergebnisse des Konzentrationstests: F % (Fehler-Prozent)

Einzelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei Versuchs - (n = 15) und Kontrollgruppe (n = 11)

Tab. 14 Ergebnisse des Konzentrationstests: Σ GZI (Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon-Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=10, Kontrollgruppe n=10)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	1.193,1	1.378,4	185,3
n=10	s	541,2	680,4	175,6
	range	(607 - 2.315)	(600 - 2.620)	(-47 - 451)
Kontrollgruppe	x	1.285,3	1.497,7	212,4
n=10	s	449,1	639,9	234,5
	range	(539 - 1.919)	(630 - 2.328)	(-272 - 507)

Tab. 15 Ergebnisse des Konzentrationstests: F % (Fehlerprozent)

Mittelwerte vor und nach Eiweißbelastung bei den Teilnehmern des Wilcoxon-Paardifferenztests (Versuchsgruppe n=10, Kontrollgruppe n=10)

		vor Eiweißbelastung	nach Eiweißbelastung	Differenz (vor - nach)
Versuchsgruppe	x	0,98	1,23	0,25
n=10	s	1,11	2,33	2,71
	range	(0,19 - 2,84)	(0 - 7,6)	(-2,65 - 7,28)
Kontrollgruppe	x	1,39	0,77	- 0,62
n=10	s	2,08	0,89	1,71
	range	(0 - 6,67)	(0 - 2,27)	(-4,77 - 1,93)

EEG

Die drei Stunden nach Eiweißbelastung abgeleiteten EEGs wiesen bis auf einen Fall gegenüber vorher erhobenen EEGs keine Besonderheiten auf.

Jeweils drei Kinder der Versuchs- und Kontrollgruppe hatten ein normales, altersentsprechendes EEG; bei vier Versuchskindern und einem Kontrollkind war lediglich die Grundaktivität zu langsam und instabil. Zehn Versuchs- und sieben Kontrollkinder zeigten zusätzlich spike-slow-waves und hypersynchrone Potentiale.

Bei einem dieser Versuchskinder wurde nach Eiweißbelastung erstmals seit drei Jahren wieder eine fokale - wenn auch nur leicht ausgeprägte - hypersynchrone Aktivität festgestellt.

Diskussion

In dieser Studie fand sich im Gegensatz zu Untersuchungen anderer Autoren (Batshaw und Brusilow 1981; Murphy et al. 1981; Sugimoto et al. 1982) bei der Versuchsgruppe unter Valproinat ein nur geringfügig höherer mittlerer Ammoniakspiegel im venösen Blut als bei der Kontrollgruppe; dagegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reaktion auf die Eiweißbelastung.

24% der Patienten aus der VPA-Gruppe und 9% aus der Kontrollgruppe wiesen nüchtern bereits NH_3 - Spiegel oberhalb der oberen Normgrenze auf; diese Zahlen liegen deutlich niedriger als die von Wyllie et al. (1982) beschriebenen Werte, die bei 73% der VPA-Patienten und 28% der Patienten unter anderen Antikonvulsiva erhöhte Ammoniakspiegel fanden. Diese Patienten erhielten jedoch Kombinationstherapien mehrerer Antiepileptika; unter Polytherapie treten häufiger hyperammonämische Zustände auf. So fanden Murphy et al. (1982) bei VPA-Monotherapie in 50% der Fälle, bei zusätzlicher Gabe weiterer Antikonvulsiva zu VPA in bis zu 91% erhöhte Ammoniakwerte. Besonders die Kombination von Valproinat mit Phenytoin bzw. mit Phenobarbital scheint zur Hyperammonämie zu prädisponieren.

In dieser Studie erhielten nur vier Kinder zusätzliche Antiepileptika, darunter das Kind mit den höchsten NH_3 - Spiegeln.

Die Annahme einer gestörten Eiweißmetabolisierung unter Valproinat wurde durch den signifikant höheren Ammoniakanstieg bei der Versuchsgruppe bestätigt: die Hyperammonämien waren nicht auf Störungen der Leberfunktion zurückzuführen und haben sicherlich andere Ursachen als die hyperammonämischen Zustände aufgrund einer Hepatitis unter VPA.

Der Mechanismus der VPA-induzierten isolierten Hyperammonämie ist noch nicht geklärt, könnte aber ähnlich den Vorgängen bei Hyperammonämien unter Propionsäure-Azidosen ablaufen. Valproinsäure, eine kurzkettige, verzweigte Fettsäure, wird u.a. zu Propionsäure verstoffwechselt. Erhöhte Propionsäurespiegel unter Valproinattherapie wurden bereits mehrfach nachgewiesen (Coulter und Allen 1980; Sugimoto et al. 1982).

Propionat bewirkt einen Block der mitochondrialen Harnstoffsynthese, indem es die Aktivität der Carbamylphosphatsynthetase I (CPS I) vermindert und die Bildung von N-acetylglutamatsynthetase, die CPS I aktiviert, hemmt.

In dieser Studie waren die Serumpropionsäurewerte * der Versuchsgruppe unter Valproinattherapie gegenüber der Kontrollgruppe unter anderen Antikonvulsiva jedoch nicht signifikant erhöht.

*: Die Propionsäurespiegel wurden von Dr. Lehnert, Universitäts-Kinderklinik Freiburg, bestimmt.

Eventuell interferiert auch ein anderes Abbauprodukt der Valproinsäure, Valproyl-CoA, direkt mit der Synthese von N-acetylglutamat (NAGA), NAGA ist bei ausreichendem ATP der limitierende Faktor der Harnstoffsynthese (Coude et al. 1981, Murphy und Marquadt 1982). Die genannten Veränderungen resultieren in einer Suppression des Harnstoffzyklus und somit in einer Erhöhung des NH_3-Spiegels.

Obwohl in dieser Studie bei einigen Kindern deutlich erhöhte Ammoniakwerte gemessen wurden, ließen sich keine klinischen Symptome wie Appetitstörung, Erbrechen oder Müdigkeit, keine neurologischen oder psychologischen Veränderungen finden. Auch die von Murphy und Marquadt (1981, 1982), Sugimoto et al. (1982), Wyllie et al. (1982) und Marescaux et al. (1983) beschriebenen Hyperammonämien verliefen klinisch asymptomatisch, obwohl NH_3-Werte bis 140 µmol/l auftraten. Dahingegen fanden Coulter und Allen (1981), Rawat et al. (1981) und Batshaw et al. (1982) bereits bei niedrigeren Ammoniakwerten (bis zu 118 µmol/l) klinische Symptome wie Lethargie, Stupor oder Koma; diese Bewußtseinstrübungen besserten sich bei Reduktion der VPA-Dosis um 50 %, gleichzeitig normalisierte sich der NH_3-Spiegel.

Es ist unklar, wann eine Hyperammonämie klinisch faßbare Symptome verursacht und ab welchen Ammoniakspiegeln dies der Fall ist. Nach Pausch und Gerok (1977) beträgt der Normalwert des Ammoniaks im menschlichen Blutplasma 40 µmol/l,

bei Überschreiten dieser geringen Konzentration um das Dreifache können bereits Intoxikationssymptome erfaßt werden; nach Holm setzt die zerebrale NH_3-Aufnahme bei Überschreiten eines arteriellen NH_3-Wertes von 100 µg/ml (= 59 µmol/l) ein und arterielle oder venöse Spiegel von mehr als 200 µg/ml sind bereits mit präkomatösen Symptomen verbunden.

Während der Ammoniakspiegel bei Gesunden und Patienten unter anderen Antikonvulsiva als VPA relativ konstant bleibt, unterliegt er unter Valproinattherapie starken Schwankungen; es wurden im Tagesprofil Höchstwerte gefunden, die den geringsten gemessenen Spiegel bis zum Siebenfachen überschritten (Marescaux et al. 1983).

Für die breitere Streuung der Ammoniakspiegel unter Valproinattherapie sprechen auch die in dieser Untersuchung erhobenen Werte; während die Versuchsgruppe nüchtern eine Streubreite von 49 µmol/l, nach Eiweißbelastung von 124 µmol/l aufwies, lag diese bei der Kontrollgruppe nüchtern bei 43 µmol/l, nach Eiweißbelastung bei 36 µmol/l.

Eventuell gibt es verschiedene Reaktionsweisen auf VPA; in dieser Studie fanden wir Kinder der Versuchsgruppe, die sich wie die Kontrollgruppe verhielten, indem sie nüchtern und nach Eiweißbelastung normal hohe NH_3-Spiegel hatten; andere Kinder zeigten anfangs normale Werte und reagierten erst auf die Eiweißbelastung mit einem Ammoniakanstieg.

Eine dritte Gruppe wies bereits nüchtern erhöhte Werte auf, der NH_3-Spiegel stieg nach Eiweißbelastung noch stark an.
Die hohen NH_3-Spiegel, die bei klinisch asymptomatisch verlaufenden Hyperammonämien gefunden werden, werden möglicherweise für zu kurze Zeit erreicht, um neurologische Symptome auszullösen, oder es tritt eine Gewöhnung an intermittierend hohe NH_3-Spiegel unter Valproinattherapie ein, so daß sich eine gewisse "Ammoniaktoleranz" entwickeln könnte.

Die Valproinatspiegel variieren viel stärker als die Spiegel anderer Antikonvulsiva (Lykke et al. 1981). Da die Halbwertszeit von Valproinat nur 6 bis 15 Stunden beträgt, kann es u.U., selbst wenn VPA 3 - 4 mal täglich gegeben wird, zu solchen Schwankungen des Plasmaspiegels kommen, daß der Wert unmittelbar nach VPA - Gabe das Doppelte des Wertes vor Einnahme von VPA beträgt (Browne 1980).
Eine Aussage über die Korrelation von Ammoniak- und Valproinatspiegel ist deshalb schwierig. In dieser Studie wiesen zwar die 4 Kinder mit den höchsten Ammoniakwerten (nüchtern $\bar{x}$ = 65 µmol/l, nach Eiweißbelastung $\bar{x}$ = 111 µmol/l) auch hohe Valproinatspiegel (nüchtern $\bar{x}$ = 91 µg/ml, nach Eiweißbel. $\bar{x}$ = 118 µg/ml) auf, bei Betrachtung der Gesamtgruppe betrugen die Korrelationskoeffizienten aber nur 0,66 (nüchtern), bzw. 0,3 (nach Eiweißbelastung).

In Untersuchungen von Murphy und Marquardt (1981, 1982), Marescaux et al. (1983), Batshaw et al. (1982) und Wyllie et al. (1982) fand sich keine Korrelation zwischen NH_3- und VPA-Spiegeln, des weiteren auch keine Korrelation zwischen Valproinatdosis und Valproinatspiegel. Valproinat ist zu 80% bis 95% an Plasmaproteine gebunden. Überschreitet die Plasmakonzentration von VPA 90 µg/ml, nimmt der Anteil des freien, nicht gebundenen Valproinats durch Absättigung des Trägerproteins zu; nachgewiesen wird jedoch nur das proteingebundene VPA, so daß bei gleichem Plasmaspiegel unterschiedlich hohe Wirkstoffspiegel vorhanden sein können. Herranz et al. (1982) vermuten, daß zudem große interindividuelle Unterschiede im Gehalt des Plasmas an freiem VPA bestehen.
Es scheint jedoch eine Korrelation zwischen Dosishöhe und Art und Stärke der Nebenwirkungen zu geben. So war in der Studie von Herranz et al. (1982) die VPA-Dosis, bei der Nebenwirkungen auftraten, signifikant höher als die VPA-Dosis, bei der die Patienten frei von Nebenwirkungen blieben. Karas et al. (1982) vermuten, daß ein valproinatinduzierter Tremor erst ab Dosen von mehr als 750 mg/die auftritt.

Die Kinder, die in dieser Untersuchung die höchsten Ammoniakwerte erreichten, hatten die höchsten Valproinatdosen erhalten und die von Coulter und Allen beschriebenen acht lethargischen,

stuporösen oder komatösen Kinder erhielten sehr hohe Valproinatdosen (bis zu 60 mg / kg KG).

Der akut gemessene Ammoniakspiegel scheint nicht allein verantwortlich für das Auftreten zerebraler Funktionsstörungen unter VPA zu sein. Ammoniak wird in verschiedenen Geweben relativ schnell 'entgiftet', d.h. zu Glutamin metabolisiert oder durch die Niere ausgeschieden. Die Situation im Gehirn ist etwas anders. Nach Pausch und Gerok (1977) führt die gesteigerte intrazelluläre Ammoniakaufnahme im Gehirn ebenfalls zu einer Zunahme der Synthese von Glutamat und schließlich Glutamin aus Alpha-Ketoglutarat. Da Glutamat und Alpha-Ketoglutarat nicht aus dem Blut in die Gehirnzellen übertreten können, entsteht ein Mangel an Alpha-Ketoglutarat, das aus dem Zitronensäurezyklus stammt; der oxydative Stoffwechsel wird gehemmt. Diese Hemmung des oxydativen Stoffwechsels ist die wesentliche Ursache der Neurotoxizität des Ammoniaks. Marescaux et al. (1983) vermuteten, daß Stupor und Koma unter VPA auf einem paradoxen epileptogenen Effekt des VPA beruhen, der über NH_3 vermittelt wird.

Schließlich erhielten alle Patienten, bei denen bisher ein Präkoma oder Koma unter Valproinsäurebehandlung aufgetreten ist (ohne Zeichen einer Leberzellschädigung) zusätzlich auch

andere Antikonvulsiva (Coulter und Allen 1980, 1981; Rawat et al. 1981; Zaret et al. 1981). Möglicherweise werden dadurch zusätzliche Veränderungen im intrazellulären Stoffwechsel und/ oder an der Zellmembran im Gehirn ausgelöst, welche die Entstehung von zentralnervösen Funktionsstörungen unterstützen könnten.

Akute Verschlechterungen der neurologischen Situation fanden sich trotz erhöhter Ammoniakwerte bei der Versuchsgruppe nicht; auffällig ist jedoch, daß unwillkürliche Bewegungen (choreatiforme, athetotiforme Bewegungen, Tremor), koordinierte Bewegungen und Ataxiezeichen in der Versuchsgruppe doppelt so häufig auftraten wie in der Kontrollgruppe.

Im Konzentrationstest konnten sich beide Gruppen beim zweiten Durchgang (nach Eiweißbelastung) verbessern, die Versuchsgruppe erreichte dennoch nicht das Ausgangsniveau der Kontrollgruppe.

Diese Befunde könnten einerseits Folge unterschiedlicher Krankheitsbilder sein; während die Patienten unter Valproinattherapie an Absencen und/oder Aufwach - Grand Mal litten, wurden die Kinder der Kontrollgruppe unter anderen Antikonvulsiva überwiegend wegen fokaler oder sekundär generalisierter Anfälle behandelt. Die geringeren Leistungen der valproinatbehandelten

Patienten in der neurologischen Untersuchung und im Konzentrationstest könnten andererseits aber auch auf einer leichten zerebralen Funktionsstörung oder Schädigung beruhen, wie sie von Patienten mit milder chronischer Hyperammonämie aufgrund von hepatischer Dysfunktion und angeborenen Störungen des Harnstoffzyklus bekannt ist. So fanden Batshaw und Brusilow (1980) bei Untersuchungen von Trägerinnen des X - chromosomal recessiv erblichen Ornithin-Transcarbamylase-(OTC)-Defektes nach Eiweißbelastung ähnliche Anstiege des Ammoniaks im Plasma wie bei den Patienten unter Valproinattherapie.

Die Intelligenzleistungen der Trägerinnen des Enzymdefektes wurden mit denen gesunder Frauen aus der eigenen Verwandtschaft verglichen; dabei fand sich eine statistisch signifikant geringere Leistungsfähigkeit bei den 'protein-intoleranten' Trägerinnen.

Zusammenfassung

Unter Valproinattherapie tritt eine Störung der Eiweißmetabolisierung ein; bereits nüchtern liegt der Ammoniakspiegel im Serum von VPA-Patienten höher als bei Kontrollpatienten ohne VPA, nach Eiweißbelastung steigt er signifikant an.

Dabei scheint es jedoch unter Valproinattherapie unterschiedliche Reaktionsweisen des NH_3-Spiegels auf eine Eiweißbelastung zu geben; so fanden sich in dieser Studie VPA-Patienten, die nüchtern relativ niedrige NH_3-Werte aufwiesen, teilweise reagierten sie auf die Eiweißbelastung mit nur geringem, teilweise mit sehr starkem Anstieg des NH_3-Spiegels. Eine dritte Gruppe von VPA-Patienten wies sowohl nüchtern als auch nach Eiweißbelastung sehr hohe Ammoniakspiegel auf.

Die Valproinatspiegel korrelierten kaum mit den Ammoniakspiegeln (nüchtern 0,66; nach Eiweißbel. 0,3), so daß der Valproinatspiegel nur geringe Aussagen über die Höhe des NH_3-Spiegels und die Reaktion auf eine Eiweißbelastung zuläßt.

Der akute Ammoniakanstieg unter Eiweißbelastung verursachte keine signifikanten klinischen oder psychischen Symptome; die Versuchsgruppe zeigte jedoch in Konzentrationstest und neurologischer Untersuchung deutlich schlechtere Ausgangswerte als die Kontrollgruppe ohne VPA. Möglicherweise führen also valproinatinduzierte chronische milde Hyperammonämien und/oder intermittierende Anstiege des Ammoniakspiegels (bei Allgemeinerkrankungen oder Eiweißbelastungen) über Jahre hinweg doch zu bleibenden neurologischen Störungen.

Anhang

Personenbeschreibung

- Versuchsgruppe S. 60
- Kontrollgruppe S. 61

Anfallsart und Medikation

- Versuchsgruppe S. 62/63

Kontrollgruppe S. 64

Durchgeführte Untersuchungen

- Versuchsgruppe S. 65
- Kontrollgruppe S. 66

Paarbildung für den Wilcoxon-Paardifferenzentest S. 67

Ammoniak- und Valproinatspiegel

- Versuchsgruppe S. 68

Ammoniakspiegel

- Kontrollgruppe
- Paare des Wilcoxon-Tests S. 70

Medikamentenspiegel

- Kontrollgruppe S. 71

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

- Versuchsgruppe S. 72/73
- Kontrollgruppe S. 74/75
- Paare des Wilcoxon-Tests S. 76-79

Ergebnisse des Konzentrationstests

- Versuchsgruppe S. 80
- Kontrollgruppe S. 81
- Paare des Wilcoxon-Tests S. 82/83

Verzeichnis der im Anhang verwandten Abkürzungen S. 84

Personenbeschreibung - Versuchsgruppe

Versuchsperson Nr.	Alter (a)	Geschlecht	Schultyp
1)	6;2	w	Kindergarten
2)	6;6	w	Kindergarten
3)	6;6	m	Kindergarten
4)	6;9	w	-
5)	7;8	w	Sonderschule
6)	8;0	w	Grundschule, Klasse 1
7)	9;4	w	Grundschule, Klasse 4
8)	10;8	w	Grundschule, Klasse 4
9)	10;10	w	Grundschule, Klasse 3
10)	11;2	w	Grundschule, Klasse 4
11)	11;8	w	Sonderschule
12)	12;3	m	Realschule, Klasse 6
13)	13;1	m	Sonderschule
14)	14;9	m	Hauptschule, Klasse 7
15)	14;11	m	Hauptschule, Klasse 9
16)	16;7	m	Hauptschule, Klasse 10
17)	17;1	m	Sonderschule

Personenbeschreibung - Kontrollgruppe

Versuchsperson Nr.	Alter (a)	Geschlecht	Schultyp
1)	6;1	m	-
2)	7;6	m	Grundschule, Klasse 1
3)	8;0	w	Grundschule, Klasse 1
4)	8;10	m	Grundschule, Klasse 2
5)	11;5	w	Hauptschule, Klasse 5
6)	11;6	w	Gymnasium, Klasse 6
7)	12;10	m	Realschule, Klasse 6
8)	13;5	w	Realschule, Klasse 6
9)	13;10	m	Realschule, Klasse 7
10)	13;10	w	Realschule, Klasse 7
11)	14;4	w	Hauptschule, Klasse 8

Anfallsart und Medikation - Versuchsgruppe

Vers.P. Nr.		Anfallsart	Medikation	Tägliche Valproinatdosis (in mg)
1)		Absencen	Leptilan^{R} 300 : 1 - 1 - 1	900
2)		Absencen, Grand Mal	Leptilan^{R} 150 : 1 - 1 - 1	450
3)		Grand Mal	Ergenyl^{R} 150 : 1 - 1 - 1	450
4)		Absencen, Grand Mal	Leptilan^{R} 300 : 1 - 1 - 1	900
5)	+	Grand Mal	Orfiril^{R} 150 : 1 - 0 - 1	300
6)		Absencen	Orfiril^{R} 300 : 2 - 1 - 2	1.500
7)	+	Absencen, Grand Mal	Orfiril^{R} 150 : 4 - 3 - 3	1.500
8)		Absencen, Grand Mal	Ergenyl^{R} retard : $1^{1}/2$ - 0 - $1^{1}/2$	900
9)		Grand Mal	Leptilan^{R} 150 : 1 - 1 - 1	450
10)		Absencen, Grand Mal	Orfiril^{R} 150 : 2 - 1 - 2	750
11)	+	Grand Mal	Orfiril^{R} 300 : $1^{1}/2$ - 2 - $1^{1}/2$	1.500
12)		Absencen, psychomot. Anfälle	Orfiril^{R} 300 : 1 - 1 - 1	900
13)		Absencen	Orfiril^{R} 300 : $1^{1}/2$ - $1^{1}/2$ - $1^{1}/2$	1.350
14)		Absencen, Grand Mal	Leptilan^{R} 300 : 2 - 1 - 2	1.500
15)		Absencen, Grand Mal	Leptilan^{R} 300 : 2 - 1 - 1	1.200
16)		Absencen, Grand Mal	Leptilan^{R} 600 : 1 - 1 - 0	
			Orfiril^{R} 300 : 0 - 0 - 3	2.100
17)	+	Grand Mal	Orfiril^{R} 300 : 1 - 1 - 1	900

+ = Diese Patienten erhielten eine Kombinationstherapie, siehe S. 63

Patienten der Versuchsgruppe mit Kombinationstherapie :

Zusätzliche Medikation zur Valproinattherapie

5)	Rivotril^{R} 2 mg :	$^{1}/_{2}$ - 0 - $^{1}/_{2}$ =	Clonazepam 2 mg / die
7)	Maliasin^{R} 25 mg :	1 - 1 - 1 =	Phenobarbital 45 mg / die
11)	Acrisuxin^{R} :	2 - 1 - 2 =	Ethosuximid 750 mg / die
	Maliasin^{R} 25 mg :	3 - 3 - 2 =	Phenobarbital 120 mg / die
	Phenhydan^{R} :	$^{3}/_{4}$ - $^{1}/_{2}$ - $^{3}/_{4}$ =	Phenytoin 200 mg / die
17)	Suxinutin^{R} :	1 - 1 - 2 =	Ethosuximid 1.000 mg / die

Anfallsart und Medikation ~ Kontrollgruppe

Vers. P. Nr.	Anfallsart	Medikation	entspr. Wirkstoffdosis
1)	Grand Mal	Tegretal^{R} Sirup: 3 x 5ml	Carbamazepin 300 mg / die
2)	Grand Mal	Tegretal^{R} : $^{1}/_{2}$ - $^{1}/_{2}$ - 1	Carbamazepin 400 mg / die
3)	Absencen, Grand Mal	Tegretal^{R} : $^{1}/_{2}$ - $^{1}/_{2}$ - 1	Carbamazepin 400 mg / die
4)	Absencen, Grand Mal	Tegretal^{R} : $^{3}/_{4}$ - $^{1}/_{2}$ - 1	Carbamazepin 450 mg / die
5)	Grand Mal	Tegretal^{R} : $^{1}/_{2}$ - 1 - 1	Carbamazepin 500 mg / die
6)	Grand Mal	Mylepsinum^{R} : $^{1}/_{2}$ - $^{1}/_{2}$ - $^{1}/_{2}$	Primidon 375 mg / die
7)	Fokale Anfälle (Jackson - E.)	Tegretal^{R} : 1 - 1 - $1^{1}/_{2}$	Carbamazepin 700 mg / die
8)	Grand Mal	Tegretal^{R} : 1 - $^{1}/_{2}$ - 1	Carbamazepin 500 mg / die
9)	Grand Mal	Tegretal^{R} : $^{3}/_{4}$ - $^{1}/_{2}$ - 1	Carbamazepin 450 mg / die
10)	psychomot. Anfälle	Liskantin^{R} : 1 - $^{1}/_{2}$ - 1	Primidon 625 mg / die
11)	psychomot. Anfälle	Tegretal^{R} : $1^{1}/_{2}$ - $1^{1}/_{2}$ - 1	Carbamazepin 800 mg / die
		Phenhydan^{R} : $^{3}/_{4}$ - $^{3}/_{4}$ - 1	Phenytoin 250 mg / die
		Liskantin^{R} : $^{3}/_{4}$ - $^{1}/_{2}$ - 1	Primidon 563 mg / die

Durchgeführte Untersuchungen - Versuchsgruppe Valproinat

Vers.P. Nr	NH_3 nüchtern	NH_3 n.B.	VPA nü.	VPA n.B.	Konz.T. nü.	Konz.T. n.B.	Neur.U. nü.	Neur.U. n.B.
1)	+	+	+	+	+	+	+	+
2)	+	+	+	+	+	+	+	+
3)	+	+	+	+	+	+	+	+
4)	+	+	+	+	-	-	+	+
5)	+	+	+	+	+	+	+	+
6)	+	+	+	+	+	+	+	+
7)	+	+	+	+	+	+	+	+
8)	+	+	+	+	+	+	-	-
9)	+	+	+	+	+	+	+	+
10)	+	+	+	+	+	+	+	+
11)	+	+	+	+	-	-	-	-
12)	+	+	+	+	+	+	+	+
13)	+	+	+	+	+	+	+	+
14)	+	+	+	+	+	+	+	+
15)	+	+	+	+	+	+	+	+
16)	+	+	+	+	+	+	+	+
17)	+	+	+	+	+	+	+	+
	n = 17	n = 17	n = 17	n = 17	n = 15	n = 15	n = 15	n = 15

Durchgeführte Untersuchungen - Kontrollgruppe

Vers.P. Nr.	NH_3 - Spiegel		Med. - Spiegel		Konz. - Test		Neur. Untersuchung	
	nüchtern	n.B.	nüchtern	n.B.	nüchtern	n. B.	nüchtern	n.B.
1)	+	+	+	+	+	+	+	+
2)	+	+	+	+	+	+	+	+
3)	+	+	+	+	+	+	+	-
4)	+	+	+	+	+	+	+	+
5)	+	+	+	+	+	+	+	+
6)	+	+	+	+	+	+	+	+
7)	+	+	+	+	+	+	+	+
8)	+	+	+	+	+	+	+	+
9)	+	+	+	+	+	+	+	+
10)	+	+	-	-	+	+	+	+
11)	+	+	+	-	+	+	-	-
	n = 11	n = 11	n = 10	n = 9	n = 11	n = 11	n = 10	n = 9

Paarbildung für den Wilcoxon - Paardifferenztest

Paar Nr.	Versuchsgruppe - Person Nr.	Kontrollgruppe - Person Nr.
I	3	1
II	2	2
III	6	3
IV	7	4
V	8	5
VI	10	6
VII	13	7
VIII	15	9
IX	16	10
X	17	11

Ammoniak- und Valproinatspiegel - Versuchsgruppe

Vers.P. Nr	NH_3 [µmol/l] nü.	NH_3 [µmol/l] n.B.	NH_3 [µmol/l] Diff.	VPA [µg/ml] nü.	VPA [µg/ml] n.B.	VPA [µg/ml] Diff.
1)	23,0	43,0	+ 20,0	52	108	+ 56
2)	32,2	35,8	+ 3,6	56	66	+ 10
3)	48,5	87,0	+ 38,5	82	95	+ 13
4)	63,9	80,5	+ 16,6	123	154	+ 31
5)	38,2	43,5	+ 5,3	39	59	+ 20
6)	63,4	105,7	+ 42,3	87	112	+ 25
7)	66,9	158,6	+ 91,7	85	96	+ 11
8)	19,7	44,6	+ 24,9	52	54	+ 2
9)	18,5	64,3	+ 45,8	33	68	+ 35
10)	24,6	43,8	+ 19,2	94	125	+ 31
11)	29,4	86,1	+ 56,7	49	81	+ 32
12)	35,7	42,4	+ 6,7	75	84	+ 9
13)	21,4	69,4	+ 48,0	10	80	+ 70
14)	25,4	34,8	+ 9,4	64	103	+ 39
15)	64,5	98,6	+ 34,1	65	106	+ 41
16)	43,9	75,1	+ 31,2	79	149	+ 70
17)	17,6	38,1	+ 20,5	50	66	+ 16

Ammoniakspiegel - Kontrollgruppe NH_3 (µmol/l)

Vers.P. Nr	NH_3 nüchtern	NH_3 nach Belastung	NH_3 Differenz
1)	22,3	36,3	+ 14,0
2)	45,0	53,0	+ 8,0
3)	55,1	64,2	+ 9,1
4)	20,2	28,2	+ 8,0
5)	35,6	61,4	+ 25,8
6)	30,4	39,9	+ 9,5
7)	33,1	45,1	+ 12,0
8)	21,0	48,6	+ 27,6
9)	30,5	31,8	+ 1,3
10)	44,3	52,2	+ 7,9
11)	26,6	28,4	+ 1,8

Ammoniakspiegel - Paare des Wilcoxon-Tests NH_3 (µmol/l)

Paar Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	NH_3 nü.	NH_3 n.B.	Diff. NH_3	VersP. Nr	NH_3 nü.	NH_3 n.B.	Diff. NH_3
I	3	48,5	87,0	+ 38,5	1	22,3	36,3	+ 14,0
II	2	32,2	35,8	+ 3,6	2	45,0	53,0	+ 8,0
III	6	63,4	105,7	+ 42,3	3	55,1	64,2	+ 9,1
IV	7	66,9	158,6	+ 91,7	4	20,2	28,2	+ 8,0
V	8	19,7	44,6	+ 24,9	5	35,6	61,4	+ 25,8
VI	10	24,6	43,8	+ 19,2	6	30,4	39,9	+ 9,5
VII	13	21,4	69,4	+ 48,0	7	33,1	45,1	+ 12,0
VIII	15	64,5	98,6	+ 34,1	9	30,5	31,8	+ 1,3
IX	16	43,9	75,1	+ 31,2	10	44,3	52,2	+ 7,9
X	17	17,6	38,1	+ 20,5	11	26,6	28,4	+ 1,8

Medikamentenspiegel - Kontrollgruppe

Vers.P. Nr	Wirkstoff	Medikamentenspiegel (µg/ml) nüchtern	nach Belastung	Differenz
1)	Carbamazepin	7,4	9,7	+ 2,5
2)	Carbamazepin	2,0	7,6	+ 5,6
3)	Carbamazepin	9,7	7,7	- 2,0
4)	Carbamazepin	7,5	6,3	- 1,2
5)	Carbamazepin	6,9	7,3	+ 0,4
6)	Primidon	7,2	9,8	+ 2,6
	Phenobarbital	7,1	7,8	+ 0,7
7)	Carbamazepin	7,5	8,2	+ 0,7
8)	Carbamazepin	9,6	8,6	- 1,0
9)	Carbamazepin	8,6	7,7	- 0,9
10)	Primidon	-	-	-
11)	Carbamazepin	-	-	-
	Primidon	8,0	-	-
	Phenobarbital	35,3	-	-
	Phenytoin	13,2	-	-

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Versuchsgruppe

Vers.P. Nr	Unwillkürliche Bewegungen			Assoziierte Bewegungen		
	nüchtern	n.B.	Diff.	nüchtern	n.B.	Diff.
1)	0,50	0,50	0	1,88	1,77	- 0,11
2)	0,33	0,33	0	1,61	1,72	+ 0,11
3)	1,00	1,00	0	2,33	2,33	0
4)	0	0	0	1,89	1,78	- 0,11
5)	0	0	0	1,88	1,88	0
6)	0,67	0,67	0	1,66	1,55	- 0,11
7)	0,67	0,67	0	1,11	1,00	- 0,11
8)	-	-	-	-	-	-
9)	0,33	0,33	0	1,55	1,22	- 0,33
10)	1,00	1,00	0	0,94	0,94	0
11)	-	-	-	-	-	-
12)	0,67	0,67	0	1,28	1,28	0
13)	0,33	0,33	0	2,05	1,44	- 0,61
14)	0	0	0	0,39	0,39	0
15)	0	0	0	0,44	0,44	0
16)	0,67	0,67	0	0,50	0,50	0
17)	0	0	0	0,50	0,50	0

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Versuchsgruppe

Vers. P. Nr	Koordinierte Bewegungen			Ataxie		
	nüchtern	n.B.	Diff.	nüchtern	n.B.	Diff.
1)	0,73	0,73	0	0,50	0,50	0
2)	0,55	0,73	+ 0,18	0,42	0,42	0
3)	0,45	0,32	- 0,13	0,83	0,50	- 0,33
4)	0,82	0,82	0	0,67	0,67	0
5)	1,68	1,32	- 0,36	1,00	0,67	- 0,33
6)	0,09	0,09	0	0	0	0
7)	0	0	0	0,08	0,08	0
8)	-	-	-	-	-	-
9)	0,27	0,27	0	0	0	0
10)	0,23	0,23	0	0	0	0
11)	-	-	-	-	-	-
12)	0,45	0,45	0	0	0	0
13)	0,18	0,18	0	0	0	0
14)	0,09	0,09	0	0	0	0
15)	0	0	0	0	0	0
16)	0,18	0,09	- 0,09	0	0	0
17)	0,14	0,23	+ 0,09	0	0	0

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Kontrollgruppe

Vers.P. Nr	Unwillkürliche Bewegungen			Assoziierte Bewegungen		
	nüchtern	n.B.	Diff.	nüchtern	n.B.	Diff.
1)	0,33	0,33	0	2,33	2,33	0
2)	0	0	0	1,89	1,44	-0,45
3)	-	-	-	-	-	-
4)	0,67	0,67	0	1,88	1,88	0
5)	0	0	0	0,55	0,77	+0,22
6)	0,17	0,17	0	1,17	0,83	-0,34
7)	0	0	0	0,66	0,44	-0,22
8)	0,17	0,17	0	0,33	0,44	+0,11
9)	0,33	0,33	0	0,55	0,55	0
10)	0	0	0	0,78	0,94	+0,16
11)	-	-	-	-	-	-

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Kontrollgruppe

Vers.P. Nr	Koordinierte Bewegungen			Ataxie		
	nüchtern	n.B.	Diff.	nüchtern	n.B.	Diff.
1)	0,45	0,27	- 0,18	0,33	0,33	0
2)	0,27	0,27	0	0,08	0,08	0
3)	-	-	-	-	-	-
4)	0,36	0,36	0	0,33	0	- 0,33
5)	0,09	0,09	0	0	0	0
6)	0,09	0,18	+ 0,09	0	0	0
7)	0,09	0,09	0	0	0	0
8)	0	0	0	0	0	0
9)	0	0	0	0	0	0
10)	0,09	0,09	0	0	0	0
11)	-	-	-	-	-	-

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Paare des Wilcoxon-Tests

Unwillkürliche Bewegungen

Paar Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.
I	3	1,00	1,00	0	1	0,33	0,33	0
II	2	0,33	0,33	0	2	0	0	0
IV	7	0,67	0,67	0	4	0,67	0,67	0
VI	10	1,00	1,00	0	6	0,17	0,17	0
VII	13	0,33	0,33	0	7	0	0	0
VIII	15	0	0	0	9	0,33	0,33	0
IX	16	0,67	0,67	0	10	0	0	0

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Paare des Wilcoxon-Tests

Assoziierte Bewegungen

Paar Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.
I	3	2,33	2,33	0	1	2,33	2,33	0
II	2	1,61	1,72	+0,11	2	1,89	1,44	-0,45
IV	7	1,11	1,00	-0,11	4	1,88	1,88	0
VI	10	0,94	0,94	0	6	1,17	0,83	-0,34
VII	13	1,28	1,28	0	7	0,66	0,44	-0,22
VIII	15	0,44	0,44	0	9	0,55	0,55	0
IX	16	0,50	0,50	0	10	0,78	0,94	+0,16

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Paare des Wilcoxon-Tests

Koordinierte Bewegungen

Paar Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.
I	3	0,45	0,32	-0,13	1	0,45	0,27	-0,18
II	2	0,55	0,73	+0,18	2	0,27	0,27	0
IV	7	0	0	0		0,36	0,36	0
VI	10	0,23	0,23	0	6	0,09	0,18	+0,09
VII	13	0,18	0,18	0	7	0,09	0,09	0
VIII	15	0	0	0	9	0	0	0
IX	16	0,18	0,09	-0,09	10	0,09	0,09	0

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung - Paare des Wilcoxon-Tests

Ataxie

Paar Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.	VersP. Nr	nüchtern	n.B.	Diff.
I	3	0,83	0,50	-0,33	1	0,33	0,33	0
II	2	0,42	0,42	0	2	0,08	0,08	0
IV	7	0,08	0,08	0	4	0,33	0	-0,33
VI	10	0	0	0	6	0	0	0
VII	13	0	0	0	7	0	0	0
VIII	15	0	0	0	9	0	0	0
IX	16	0	0	0	10	0	0	0

Ergebnisse des Konzentrationstests - Versuchsgruppe Valproinat

Vers.P. Nr	Σ GZI nü.	Σ GZI n.B.	Diff. ΣGZI	F % nü.	F % n.B.	F % Diff.
1)	505	579	+ 74	4,15	2,76	- 1,39
2)	706	748	+ 42	3,11	o,8	- 2,21
3)	607	600	- 7	0,32	7,6	+ 7,28
4)	-	-	-	-	-	-
5)	532	573	+ 41	7,14	0	- 7,14
6)	803	756	- 47	0,25	0	- 0,25
7)	880	1.130	+ 250	0,56	0,35	- 0,21
8)	1.020	1.180	+ 160	0,19	0,62	+ 0,43
9)	1.249	1.395	+ 146	0,32	0,28	- 0,04
10)	2.315	2.620	+ 305	0,25	0,19	- 0,06
11)	-	-	-	-	-	-
12)	1.724	1.901	+ 177	0,11	0	- 0,11
13)	913	1.040	+ 127	2,84	0,19	- 2,65
14)	1.890	1.744	- 146	0,47	0,40	- 0,07
15)	1.423	1.547	+ 124	0,21	0,06	- 0,15
16)	1.661	2.112	+ 451	0,78	0,33	- 0,45
17)	1.603	2.051	+ 448	1,24	2,19	+ 0,95

Ergebnisse des Konzentrationstests - Kontrollgruppe

Vers.P. Nr.	Σ GZI nü.	Σ GZI n.B.	Diff. Σ GZI	F % nü.	F % n.B.	F % Diff.
1)	539	630	+ 91	6,67	1,9	- 4,77
2)	1.161	1.263	+ 102	0,51	0,47	- 0,04
3)	672	660	- 12	3,12	2,27	- 0,85
4)	957	685	- 272	0,52	0,29	- 0,23
5)	1.457	1.788	+ 331	0,27	0,16	- 0,11
6)	1.423	1.738	+ 315	1,54	0	- 1,54
7)	1.733	2.118	+ 385	0	1,93	+ 1,93
8)	1.914	2.169	+ 255	0,20	0,96	+ 0,76
9)	1.596	1.864	+ 268	0,19	0,32	+ 0,13
10)	1.919	2.328	+ 409	0	0	0
11)	1.396	1.903	+ 507	1,14	0,42	- 0,72

Ergebnisse des Konzentrationstests - Paare des Wilcoxon-Tests

Paar Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	ΣGZI nü.	ΣGZI n.B.	Diff.ΣGZI	VersP. Nr	ΣGZI nü.	ΣGZI n.B.	Diff.ΣGZI
I	3	607	600	- 7	1	539	630	+ 91
II	2	706	748	+ 42	2	1.161	1.263	+ 102
III	6	803	756	- 47	3	672	660	- 12
IV	7	880	1.130	+ 250	4	957	685	- 272
V	8	1.020	1.180	+ 160	5	1.457	1.788	+ 331
VI	10	2.315	2.620	+ 305	6	1.423	1.738	+ 315
VII	13	913	1.040	+ 127	7	1.733	2.118	+ 385
VIII	15	1.423	1.547	+ 124	9	1.596	1.864	+ 268
IX	16	1.661	2.112	+ 451	10	1.919	2.328	+ 409
X	17	1.603	2.051	+ 448	11	1.396	1.903	+ 507

Ergebnisse des Konzentrationstests - Paare des Wilcoxon - Tests

Paar-Nr	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe			
	VersP. Nr	F % nü.	F % n.B.	F % Diff.	VersP. Nr	F % nü.	F % n.B.	F % Diff.
I	3	0,32	7,6	+ 7,28	1	6,67	1,90	- 4,77
II	2	3,11	0,8	- 2,21	2	0,51	0,47	- 0,04
III	6	0,25	0	- 0,25	3	3,12	2,27	- 0,85
IV	7	0,56	0,35	- 0,21	4	0,52	0,29	- 0,23
V	8	0,19	0,62	+ 0,43	5	0,27	0,16	- 0,11
VI	10	0,25	0,19	- 0,06	6	1,54	0	- 1,54
VII	13	2,84	0,19	- 2,65	7	0	1,93	+ 1,93
VIII	15	0,21	0,06	- 0,15	9	0,19	0,32	+ 0,13
IX	16	0,78	0,33	- 0,45	10	0	0	0
X	17	1,24	2,19	+ 0,95	11	1,14	0,42	- 0,72

Verzeichnis der im Anhang verwandten Abkürzungen

Diff.	=	Differenz
F%	=	Fehlerprozent (Konzentrationstest)
Konz.T.	=	Konzentrationstest
Med.-Spiegel	=	Medikamentenspiegel
n. B.	=	2 Stunden nach Eiweißbelastung mit 1 g/kg Kg Protein 88^{R} p.o. $\triangleq 3^{1}/_{2}$ Std. nach Medikamentengabe
Neur.U.	=	Neurologische Untersuchung
nü.	=	nüchtern (vor Eiweißbelastung) $\triangleq 1^{1}/_{2}$ Std. nach Medikamentengabe
ΣGZI	=	Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (Konzentrationstest)
Vers.P.	=	Versuchsperson
VPA	=	Valproinat(spiegel)

Literatur

1.) BATSHAW, M.L.; ROAN, Y.; JUNG, A.L.; ROSENBERG, L.A.; BRUSILOW, S.W. :
Cerebral dysfunctions in asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency
N Engl J Med 302 (1980) 482-485

2.) BATSHAW, M.L.; BRUSILOW, S.W. :
Valproate-induced hyperammonaemia
Ann Neurol 11,3 (1982) 319-321

3.) BERAN, R.G.; READ, T.; REID,M.; RISCHBIETH, R.H.C.; SANSOM,L.; SCHAPEL,G.J.; STANLEY,P.E. :
Individualized patient assessment in the treatment of epilepsy with sodium valproate
Epilepsia 21 (1980) 379-386

4.) BODENSTEINER,J.B.; MORRIS,H.H.; GOLDEN,G.S. :
Asterixis associated with sodium valproate
Neurology 31 (Feb.1981) 186-190

5.) BROWNE,T.R. :
Valproic acid
N Engl J Med 302 (1980) 661-666

6.) CHUGANI,H.T.; DUYER,B.B.; DE RAY,M.; SHIELDS,W.D. :
Effects of valproic acid on local brain protein synthesis in newborn rats
Ann Neurol 12,2 (1982) 208

7.) COUDE,F.X.; RABIER,D.; CATHELINEAU,L.; GRIMBER,G.; PARVY,P.; KAMOUN,P.P. :
Letter to the editor : A mechanism for valproate-induced hyperammonaemia
Ped Res 15 (1981) 974-5

8.) COULTER,D.L.; ALLEN,R.J. :
Secondary hyperammonaemia: A possible mechanism for valproate encephalopathy
Lancet (June 1980) 1310-1

9.) [illegible] :
Hyperammonaemia with valproic acid therapy
J Pediatr 99 (1981) 317-9

10.) DIAZ,J.; SHIELDS,W.D. :
Effects of dipropylacetate on brain development
Ann Neurol 10,5 (1981) 465-8

11.) DOCUMENTA GEIGY :
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage, S.128,193

12.) FISCHBACH,E. :
Störungen des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels
Darmstadt, Steinkopf Verlag (1979)

13.) FRÖSCHER,W.; FICHTELBAUM,M.; GUGLER,R.; HILDEN-BRAND,G. :
Medikamentöse Therapie der Epilepsie unter Kontrolle des Antiepileptika-Serumspiegels
Stuttgart, Schattauer Verlag (1980)

14.) GEREZ,C.; KIRSTEN,R. :
Untersuchungen über Ammoniakbildung bei der Muskelarbeit
Biochem Zschr 341 (1965) 534-542

15.) GEROK,W.; PAUSCH,J. :
Vergleichende Untersuchungen über Methoden der Ammoniakbestimmung im Blut
Z. ges. exp. Med. 148 (1968) 337-354

16.) [illegible] :
Side effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: A study in 88 pediatric patients
Epilepsia 23 (1982) 203-214

17.) HOLM,E. :
Ammoniak und hepatische Enzephalopathie :
Biochemie, Elektrophysiologie, Toxikologie
Gustav Fischer Verlag (1975) 1-32

18.) JAEKEN,J.; CAESAR,P.; CORBEEL,L. :
Valproate, hyperammonaemia and hyperglycinaemia
Lancet (August 1980) 260

19.) KARAS,B.J.; WIDER,B.J.; HAMMOND,E.J.; BAUMANN,A.W. :
Valproate tremors
Neurology 32 (1982) 428-32

20.) MARESCAUX,Ch.; WARTER,J.M.; LAROYE,M.; RUMBACH,L.;
MICHELETTI,G.; KOEHL,C.; IMLER,M.; KURTZ,D. :
Le valproate de sodium: Une drogue hyperammonemiante
J Neurol Sci 58 (1983) 195-209

21.) MATTHES,A. :
Epilepsie - Diagnostik und Therapie
Thieme Verlag, 3. Auflage (1977)

22.) MURPHY,J.V.; MARQUART,K.; SWICK,H.M. :
Hyperammonaemia in children receiving valproic acid
Neurology 31,2 (1981) 142

23.) MURPHY,J.V.; MARQUART,K. :
Asymptomatic hyperammonaemia in patients receiving
valproic acid
Arch Neurol 39 (1982) 591-2

24.) LYKKE,J.; NØHR POULSEN,M.; LYDERS-HANSEN,E.;
NØRSKOV,H. :
Sodium valproate in 4 or 2 daily dosages
5. skandinavischer Epilepsie-Kongreß, Kuopio,
Finnland, 10.6.1981

25.) MEHNERT,H.; FÖRSTER,H. :
Stoffwechselkrankheiten - Biochemie und Klinik
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977

26.) NGWANE,E.; BOWER,B. :
Continuos sodium valproate or phenobarbitone in the prevention of 'simple' febrile convulsions
Arch Dis Child 55 (1980) 171-4

27.) PAUSCH,J.; GEROK,W. :
Biochemische und pathophysiologische Aspekte der Hyperammonämie
Klin Wschr 55 (1977) 97-103

28.) RAWAT,S.; BORKOWSKI,W.J.; SWICK,S.M. :
Valproic acid and secondary hyperammonaemia
Neurology 31 (1981) 1173-4

29.) REDENBAUGH,J.E.; SATO,S.; PENRY,J.K.; DREIFUSS, F.E.; KUPFERBERG,H.J. :
Sodium valproate: Pharmacokinetics and effectiveness in treating intractable seizures
Neurology 30 (1980) 1-6

30.) SACKELLARES,J.Ch.; LEE,S.I.; DREIFUSS,F.E. :
Stupor following administration of valproic acid to patients receiving other antiepileptic drugs
Epilepsia, 20 (1979) 697-703

31.) SASAKI,M.; TONODA,S.; AOKI,Y.; KATSUMI,M. :
Pancreatitis due to valproic acid
Lancet (May 1980) 1196

32.) SHERARD,E.S.; STEIMAN,G.S.; COURI,D. :
Treatment of childhood epilepsy with valproic acid: Results of the first 100 patients in a 6-month trial
Neurology 30 (1980) 31-5

33.) SILLS,J.A.; TREFOR JONES,R.H.; TAYLOR,W.H. :
Letter to the editor
Lancet (August 1980) 260-1

34.) SIMILÄ,S.; WENDT,L.v.; LINNA,S.L.; SANKKONEN,A.L.; HUHTANIEMI,L. :
Dipropylacetate and hyperglycinaemia
Neuropäd 10 (1979) 158

35.) SUGIMOTO,T.; NISHIDA,M.; MATSUMURA,T.; HARA,K.; SAKANE,Y. :
Secondary hyperammonaemia associated with valproate
Vortrag beim 3. internationalen Kongreß für Kinderneurologie, Kopenhagen, Mai 1982

36.) THURSTON,J.H.; HAUHART,R.E.; SCHULZ,D.W.; NACCARATO,E.F.; DODSON,W,E.; CARROLL,J.E. :
Chronic valproate administration produces hepatic dysfunction and may delay brain maturation in infant mice
Neurology 31 (1981) 1063-9

37.) WALSER,M.; STEWART,P.M. :
Organic acidaemia and hyperammonaemia: Review
J Inher Metab Dis 4 (1981) 177-182

38.) WILDER,B.J.; WILLMORE,L.J.; BRUNI,J.; VILLAREAL, H.J. :
Valproic acid: Interaction with other anticonvulsant drugs
Neurology 28 (1978) 892-6

39.) WYLLIE,E.; WYLLIE,R.; ROTHNER,A.D. :
Valproic-induced hyperammonaemia in asymptomatic children
Ann Neurol 12 (1982) 208

40.) ZARET,B.S.; BECKNER,R.R.; MARINI,A.M.; WAGLE, W.; PASSARELLI,C. :
Sodium valproate-induced hyperammonaemia without clinical hepatic dysfunction
Neurology 32 (1982) 206-8

Meinem Doktorvater Professor Dr. D. Karch danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Lebenslauf

Inge Hübeler-Knoche

12.06.1959	geboren in Remscheid als zweite von drei Töchtern des Bankkaufmannes Heinrich Hübeler und seiner Ehefrau Gisela Hübeler, geb. Kraft
1966 - 1978	Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in Remscheid
1978 - 1984	Medizinstudium in Düsseldorf
1984 - 1985	Praktisches Jahr am Allgemeinen Krankenhaus in Wien; Wahlfach Kinderheilkunde
1985	3. Staatsexamen in Düsseldorf Erteilung der Approbation als Arzt
14.06.1985	Eheschließung mit dem Arzt Michael Knoche
Sept. 1985	Beginn der Facharztausbildung (Gynäkologie) in Köln

Druck u. Verarbeitung: Hundt Druck GmbH
Zülpicher Str. 220, 5000 Köln 41, Tel. (0221) 44 41 52 / 42 61 57